N° 15. **O. Libert, R. Dovaz** et **M. M. Perret,** Genève. — Les métabolites de la progestérone (GBS) dans le cycle normal et après hypophysectomie chez le Cobaye.

(Station de Zoologie expérimentale de l'Université de Genève.)

Pour mesurer les métabolites urinaires de la progestérone chez le Cobaye, nous avons utilisé, en la modifiant légèrement pour l'adapter au cas de cet animal, la technique mise au point par M. F. Jayle et coll. pour le dosage des stéroïdes glycuro-conjugués, extraits par le butanol en milieu alcalin. Les glycuro-conjugués

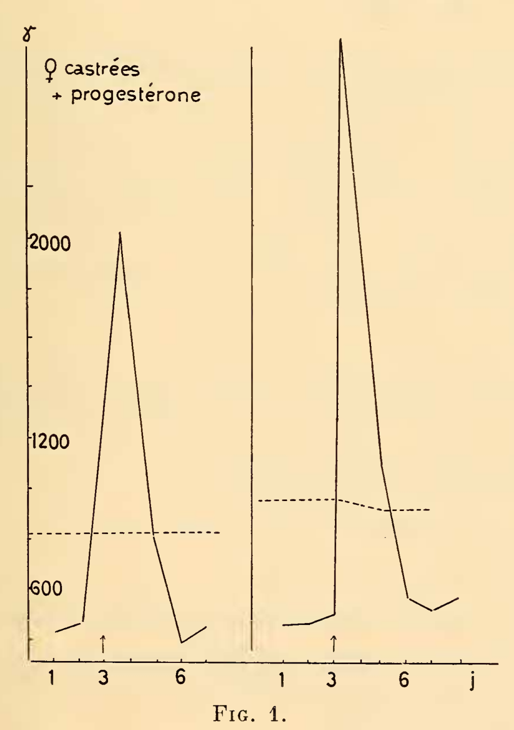


Fig. 1.

Elimination des GBS (trait plein) chez 2 femelles castrées, en γ par jour, avant et après injection intramusculaire de 20 mg de progestérone (Lutocycline Ciba). La flèche indique le jour de l'injection. Le poids des femelles, en grammes, est en trait pointillé.

butylosolubles ainsi définis (=GBS) sont extraits des urines de Cobaye suivant une modification de la méthode primitive et selon le conseil du Professeur Jayle: après une première extraction à pH 7, le butanol est évaporé à sec et le résidu est repris par du carbonate de Na à 10% (pH 11) puis réextrait au butanol. Le dosage de l'acide glycuronique est effectué suivant la technique précédemment décrite (K. Ponse, O. Libert et R. Dovaz, 1955). Cette fraction des stéroïdes urinaires contient des métabolites de la progestérone. En effet:

1. La progestérone exogène, injectée à des femelles de Cobaye castrées, est éliminée sous cette forme, comme le montre la figure 1. L'élimination des GBS passe de 400-450 gammas par jour (10 mois après castration), à 2000-2800 gammas par jour le lendemain de l'administration de 20 mg de progestérone, pour retomber ensuite en 2 jours au taux initial.

2. Nous avons déjà montré (1955) que l'on peut observer, au cours du cycle oestrien chez le Cobaye, une courbe d'élimination des GBS qui traduit l'activité lutéinique. L'étude de 2 nouveaux cycles (fig. 2) nous a permis de confirmer les résultats déjà publiés. En particulier, le minimum d'élimination observé du 6me au 8me jour est constant, ainsi que la pointe nette, plus ou moins prolongée en plateau, vers le 12me jour; celle-ci monte en général jusque vers 1200 à 1300 gammas par jour, pour des femelles pesant environ 500 gr. ou plus, et ayant eu plus de 3 cycles auparavant. Cette pointe est suivie d'une chute jusqu'à la veille du nouveau cycle et, après une nouvelle montée le jour de l'ouverture vaginale (moins forte que celle du 12me jour), la chute reprend pour atteindre le minimum d'élimination du 6me jour.

3. Nous avons défini (1955) le rapport:

R = GBS en gammas par jour / poids de l'animal en gr.

Ce rapport, calculé dans le cas de femelles normales, bien nourries, pesant 500 gr. ou plus, et ayant présenté au moins 3 cycles avant les mesures, donne les chiffres suivants (moyennes de 6 cycles, étudiés quotidiennement):

R minimum (6me-8me jour) = 0,60-0,95 (moyenne 0,77)
R maximum (12me jour) = 1,80-2,75 (moyenne 2,19)

Ainsi, en présence de corps jaunes cycliques normaux, le rapport R dépasse toujours l'unité.

Ceci posé, nous avons étudié l'élimination de la fraction des stéroïdes urinaires glycuro-conjugués (GBS) dans le cas de Cobayes hypophysectomisés. Notre étude a porté:

1. Sur 8 femelles hypophysectomisées non traitées, pour lesquelles des dosages ont été effectués du 6me au 36me jour après l'opération.

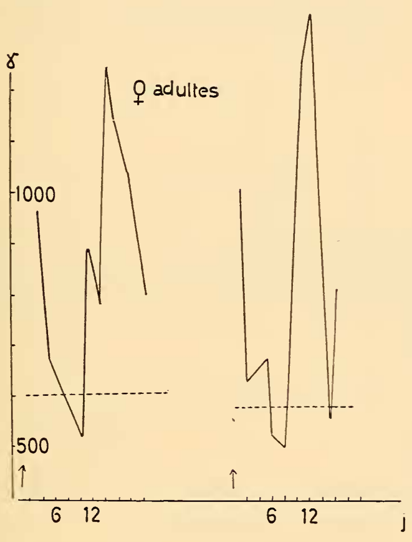


Fig. 2.

Elimination des GBS (trait plein) au cours du cycle œstrien chez 2 femelles de Cobaye normales. Le poids moyen de chaque femelle au cours du cycle envisagé est en trait pointillé.

2. Sur 17 femelles hypophysectomisées, traitées par la suite par les gonadotropines choriales, mais dont les GBS ont été dosés pendant les dix premiers jours après l'opération, avant tout traitement.

Résultats après hypophysectomie.

a) *Femelles non traitées, dosées du 6me au 36me jour après l'opération.*

Ce groupe comprend:

1. Une femelle impubère et une n'ayant eu qu'un cycle avant l'opération. Nous observons dans ces cas une chute nette et pro-

gressive des GBS, qui passent de 178 gammas par jour à 78,5 gammas dans un cas, et de 360 gammas par jour à 207 gammas dans l'autre.

Le rapport tombe à 0,33 au 19me jour (femelle impubère) et à 0,61 au 36me jour (femelle ayant eu un cycle).

2. Les six autres femelles avaient toutes présenté plusieurs cycles avant l'hypophysectomie. L'une d'elles était aberrante et en mauvais état de nutrition; elle ne figure pas dans nos résultats. Restaient donc cinq femelles à étudier. Dans le cas de ces cinq femelles adultes, en état de nutrition normale, la chute des GBS

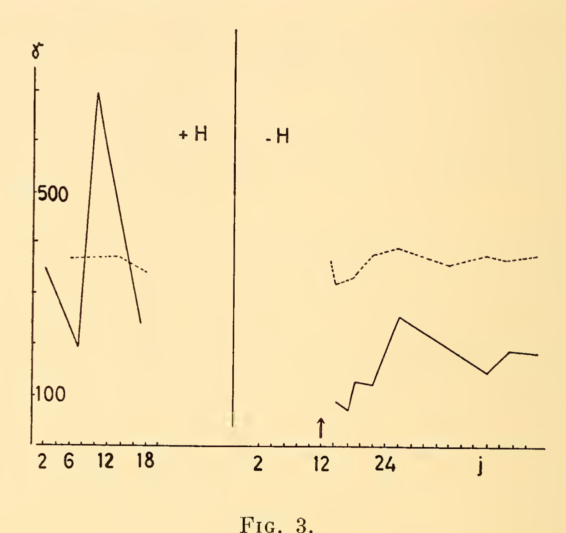


Fig. 3.

Elimination des GBS (trait plein) chez une femelle de Cobaye au cours du cycle précédent l'hypophysectomie (à gauche) et après l'opération (à droite); courbe de poids en trait pointillé.

après l'hypophysectomie est plus ou moins tardive et le plus souvent masquée par les corps jaunes présents dans l'ovaire à l'autopsie, soit persistants, soit néoformés (K. Ponse et D. Rosenbusch). La présence de ceux-ci se manifeste, dans 4 cas sur 5, par une montée des GBS, retardée par rapport au cycle normal, et se présentant

au 20me jour après le dernier rut . .	R = 0,85 (N° 443)
au 24me jour après le dernier rut . .	R = 0,67)N° P8)
au 36me jour après le dernier rut . .	R = 1,06 (N° 73)
au 45me jour après le dernier rut . .	R = 0,80 (N° P53)

Le cinquième Cobaye (N° 442) n'a présenté aucune montée nette des GBS malgré la présence de corps jaunes et d'un petit reliquat de l'antéhypophyse.

A la suite de ce maximum, correspondant vraisemblablement à une activité lutéinique faible, l'élimination des GBS reprend sa chute pour atteindre finalement les chiffres suivants, en ce qui concerne le rapport R:

0,39 au 24me jour-H (N° P8)
0,35 au 27me jour-H (N° 442)
0,45 au 27me jour-H (N° 443)
0,25 au 28me jour-H (N° 73)
0,48 au 32me jour-H (N° P53)

La figure 3 (n° P53) présente une courbe typique de l'élimination cyclique des GBS, avant et après l'opération.

Les corps jaunes observés à l'autopsie, jusqu'à 32 jours après l'hypophysectomie, semblent donc pouvoir sécréter de la progestérone, cependant en quantités beaucoup plus faibles qu'au cours du cycle normal.

b) *Femelles dosées dans les dix premiers jours après l'hypophysectomie, avant traitement.*

Ce groupe comprend 17 femelles ayant toutes présenté 3 à 4 ruts avant l'opération. Le poids moyen de ces femelles était, au moment de l'opération, de 470 gr. et, au moment des dosages, de 445 gr. Nous avons effectué 18 dosages sur les urines de ces femelles, après l'hypophysectomie, et nous avons construit un graphique avec ces 18 résultats, en fonction du temps écoulé depuis le dernier rut. En effet, nous nous sommes aperçu que la date du cycle précédent est le facteur primordial pour l'interprétation des dosages de GBS, après hypophysectomie. Pour toutes les femelles observées, les points de dosages se placent entre le 2me et le 19me jour après l'ouverture vaginale. Pour les 2me, 14me, 15me et 19me jours, les points représentent la moyenne des chiffres correspondants. Seuls deux points ne peuvent trouver place sur la courbe (femelles 402 et 403); peut-être dans ces deux cas, la montée des GBS aurait-elle été retardée comme dans les cas décrits au paragraphe précédent. La fig. 4 groupe le graphique obtenu de cette façon, en regard de la courbe d'un cycle normal d'une femelle pesant le même poids

et ayant eu le même nombre de cycles que les femelles hypophysectomisées. Dans ce cas comme dans le cas précédent, la courbe construite après hypophysectomie est exactement de même allure qu'au cours du cycle normal, mais beaucoup plus basse, tant en

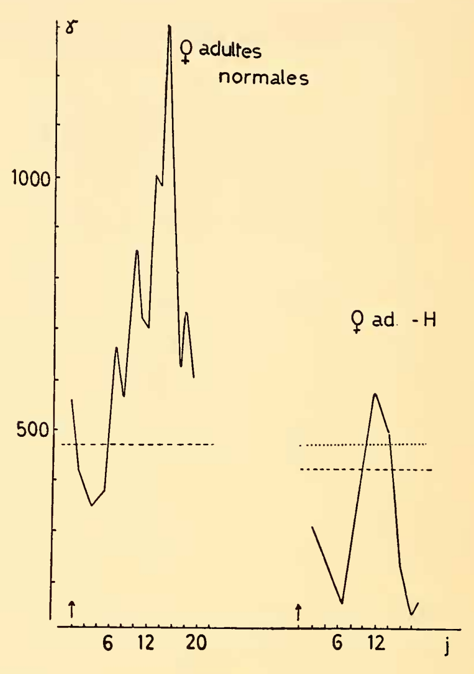


Fig. 4.

Elimination des GBS (trait plein) chez une femelle normale au cinquième cycle (à gauche) et chez 17 femelles hypophysectomisées après leur quatrième cycle (à droite). Le poids moyen de la femelle normale au cours du cycle envisagé est indiqué en trait pointillé. Pour les femelles hypophysectomisées, le trait pointillé interrompu représente la moyenne du poids des femelles la veille de l'opération; le trait pointillé ordinaire, le poids moyen des femelles au moment des dosages.

valeurs absolues que par rapport au poids de l'animal. Cependant, ici, nous n'avons pas observé de corps jaunes en fin d'expérience, ceux-ci ayant disparu par suite de l'action de l'hormone LH injectée après coup (Greep et Jones, 1950).

Trophoblastomes ovariens

Un nouveau cas de trophoblastomes chez une femelle hypophysectomisée non traitée, avec cependant un reliquat hypophy-

saire, a été étudié au point de vue des GBS. Dans ce cas (n° 390), l'élimination observée pendant 30 jours après l'opération a présenté des fluctuations assez amples, dans l'ensemble ascendantes. Mais le rapport R est cependant toujours resté inférieur à l'unité. Dans le cas de la femelle qui avait été observée auparavant, les dosages du premier mois avaient présenté une courbe semblable, mais les GBS remontaient de plus en plus au cours des trois mois suivants, pour dépasser largement le poids à la fin du quatrième mois (cf. K. Ponse et coll., 1954, fig. 18).

Conclusions

L'élimination des GBS après hypophysectomie dépend, pendant les jours qui suivent immédiatement l'opération, de la date du cycle précédent; elle reproduit l'allure d'un cycle normal, avec cependant des chiffres fort abaissés. Par la suite, l'élimination reste en palier fluctuant, ou peut descendre encore au-dessous de 100 gammas par jour chez des femelles impubères ou n'ayant eu qu'un cycle avant l'opération; elle oscille entre 130 et 225 gammas chez des femelles plus âgées (élimination au cours du cycle normal: 400 à 1200 gammas environ, suivant la période du cycle).

Le rapport R peut descendre au-dessous de 0,30, alors qu'il est, dans le cycle normal, de 0,60 au minimum et de 2,75 au maximum.

AUTEURS CITÉS

Greep, R. O. and I. C. Jones. 1950. *Steroid control of pituitary function.* Rec. Progr. in Hormone Res. 5: 195-261.

Jayle, M. F., O. Crepy et F. Meslin. 1949. *Nouvelle méthode d'exploration de la fonction lutéale au cours du cycle menstruel.* Ann. Endocrinol. 10: 122-130.

Ponse, K., D. Weihs, O. Libert et R. Dovaz. 1954. *Trophoblastomes ovariens et leur activité endocrine chez le Cobaye.* Acta Endocrinologica. 17: 355-365.

— O. Libert et R. Dovaz. 1955. *Exploration du corps jaune et du placenta du Cobaye par la détermination d'une fraction de glycuro-conjugués urinaires.* Ann. Endocrinol. 16: 122-130.